

豚病研究会会報 第10号

1987年2月1日発行 事務局/茨城県筑波郡谷田部町観音台3-1-1(〒305) 農林水産省家畜衛生試験場内 02975-6-7707

第31回研究集会記録

日 時：昭和61年11月28日（金）午後1時30分
から

場 所：国分寺市立本多公民館

話 題：

1. 豚用抗生物質飼料添加剤の使用状況と問題点
農林水産省動物医薬品検査所 大前 憲一
(司会 中 根 淑 夫)
2. アフリカ豚コレラの診断
農林水産省家畜衛生試験場 成田 實
(司会 川 村 齊)
3. 埼玉県における豚病の発生動向
埼玉県大宮家畜保健衛生所 齊藤 憲彦
(司会 矢 後 啓 司)

豚用抗生物質飼料添加剤の使用状況と問題点

大前 憲一

(農林水産省動物医薬品検査所)

飼料に添加して用いられている物質のうち、社会的に特に関心がもたれているものの一つに抗生物質がある。現在畜水産分野で使用されているすべての抗生物質は、「薬事法」または「飼料の安全性確保及び品質の改善に関する法律（飼料安全法）」のいずれかの規制を受け、製造およびその使用がなされている。特に飼料に添加して用いられる抗生物質のうち「薬事法」により規制されるものを飼料添加剤、また「飼料安全法」によるものを飼料添加物として区別し、前者は動物医薬品検査所で、また後者は東京肥飼料検査所でその品質に関する国家検定が実施されている。

これら二つの機関の検定合格数量から算出した総抗生物質純末換算量を表1に示した。すな

表1 動物医薬品および飼料添加物（抗生）

(単位：トン)					
年 度	56	57	58	59	60
動物医薬品	487.3	572.7	745.7	774.7	772.7(1.6)
飼料添加物	325.9	343.6	390.2	402.2	403.3(1.2)
合 計	813.2(1)	916.3	1135.9	1176.9	1176.0(1.4)

(注)昭和60年度の1内の数値は56年度の合格数量に対する比率

わち、昭和60年度における畜水産分野で使用された抗生物質は、薬事法の規制を受けた動物用医薬品として約773トンおよび飼料安全法の規制を受けた飼料添加物として約403トンであり、純末総量として合計約1,176トンであったことが推定される。これは昭和56年度の使用推定量の1.4倍に相当している。一方、動物用医薬品のうち飼料添加剤の国家規定合格量は、約596トンであり、これに飼料添加物の約403トンを加えた合計999トンの抗生物質が飼料に添加され使用されたこととなり、これは同年の全抗生物質量の約85.0%に相当する（表2）。また、こ

表2 飼料添加して用いられる抗生物質の検定合格数量の推移

(単位：トン)					
年 度	56	57	58	59	60
飼料添加剤	348.5	410.0	565.9	579.4	565.9(1.7)
飼料添加物	325.9	343.6	390.2	402.2	403.3(1.2)
合 計	674.4(1)	753.6	956.1	981.6	969.2(1.5)
合計%	82.9	82.2	84.2	83.4	85.0

(注)昭和60年度の1内の数値は56年度の合格数量に対する比率

れに動物用医薬品に区分される経口投与剤約116トン（昭和60年度）を加えると、全抗生物質量の約94.8%が経口的に消化管を通して使用されたものと推定される。換言すると、各種菌感染症に対する化学療法剤として緊急的に使用されることが多い注射剤、注入剤、挿入剤などの純末量は約60トンであり、全体の使用量のわずか5.2%を占めているに過ぎない。

一方、使用されている抗生物を成分的に見る

と、動物用医薬品としては現在44種類の成分が承認されており、これに各剤形区分および抗生物質間の配合を勘案すると、86種類の製剤となる。これらのうち飼料添加剤は20成分、23種類である。また、飼料添加物としては22成分が指定をされており、そのうち8成分は飼料添加物にのみ認められたものである。したがって、現在28成分が飼料に添加して用いる抗生物質として認められている。

つぎに、これら飼料に添加して用いる抗生物質の検定合格数を各成分群別に見ると、各種の下痢対策を中心に用いられるテトラサイクリン系抗生物質が飼料添加剤として約450トン、飼料添加物として約22トンの合計472トンとなり、47.3%を占め最も多用されている。ついで、鶏のコクシジウム対策に用いられるポリエーテル系抗生物質が飼料添加物としてのみ使用され、その量は約190トン（19%）であった。また、各種呼吸器感染症対策に主として用いられるマクロライド系抗生物質が約130トン（12.6%）である。一方、ポリペプチド系抗生物質であるコリスチン及びバシトラシンは主として飼料添加物としての使用であり、その総量は約105トン（10.5%）であった（表3）。

これらのことを要約すると、我が国における畜水産分野における抗生物質の推定使用量は、60年度純末換算量で1,200トン弱であり、そのうちの約85%の約1,000トンが飼料に添加して

使用され、その主流はテトラサイクリン系抗生物質であったことがうかがわれる。このことは、畜水産分野における抗生物質の使用に伴う問題を考えるとき、飼料に添加して用いる抗生物質が起惹する問題、すなわち比較的低濃度で長期間に亘って投与されることが宿命的とされるこれらのものの使用が家畜・家きん等の腸管内フローラを中心とする微生物環境に与える影響が極めて重要な問題であり、これを避けて通れないことがうかがわれる。

これらのことから、抗生物質の使用と薬剤耐性菌の増加の問題を指摘する研究者は多い。本稿では、豚から分離された豚丹毒菌および大腸菌の各種抗菌物質に対する感受性について述べ、抗菌剤の使用がこれら微生物の薬剤感受性に大きな影響を与えていることを明らかにしたい。

豚丹毒菌は豚丹毒の原因菌であり、本疾病が養豚界に多大な経済的損失を与えていることは、良く知られている。一方、日本で分離される本菌の薬剤感受性に関する報告は少ないが、畦地ら¹は当時の新鮮野外分離株および実験室保存株を含む57株についてその各種化学療法剤に対する感受性を検討している。その結果、実験室保存株と新鮮野外分離株間には薬剤感受性に著しい差が認められず、抗生物質の使用に起因すると考えられる耐性豚丹毒菌は認められなかったと報告している。一方、Takahashi *et al.* は1980年から1983年の間に9県12カ所の食肉衛

表3 飼料に添加して用いられる抗生物質の群別検定合格数量の推移

(単位・トン)

年 度	56	57	58	59	60	群別割合
Penicillins	8.1	9.8	12.4	12.7	10.6	1.1%
Aminoglycosides	50.5/27.4	52.6/22.2	54.2/27.2	64.0/26.9	58.6/28.3	8.7%
Macrolides	59.2/23.4	45.5/27.1	50.1/46.4	52.0/51.8	70.5/56.2	12.6%
Tetracyclins	224.9/35.5	292.1/35.9	434.0/30.6	446.7/24.2	449.7/22.6	47.3%
Polypeptides	2.2/95.4	1.1/100.9	1.4/110.5	0.7/114.6	1.1/103.8	10.5%
Polyethels	0/142.1	0/157.3	0/169.9	0/177.4	0/189.7	19.0%
Chloramphenicol	3.6/	7.8/	2.7/	0	0/	
Others	0	0	2.1/5.6	3.5/7.3	5.4/2.5	0.8%
合 計	348.5/324.1	408.9/343.4	565.9/390.2	579.6/402.2	595.9/403.1	

注) a.飼料添加剤合格数量(飼料添加物合格数量)

b.昭和60年度における群別合格数量の割合

表4 慢性症例由来豚丹毒菌株の各種化学療法剤に対する感受性

薬 剤	最小発育阻止濃度 (MIC, µg/ml)															耐性菌株数 (nR/ml)	耐性株数 (%)	
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	>400			
ペニシリンG*	23	213	22															
アンピシリン	23	162	73							3	6	4	2				0.78	15(5.8)
エリスロマイシン	2	54	177	10						8							13(5.0)	
オレアンドマイシン				6	10	174	55	5									3.13	
オキシテトラサイクリン				2	3	87	56			5	15	15	72	3			3.13	110(42.6)
クロラムフェニコール							11		16	20.5	23	3						
ジヒドロストレプトマイシン										17.3	24	7	4	5	45	258	1.00	45(17.4)
カナマイシン																		
スルファジメトキシシン																258		

* 単位/ml

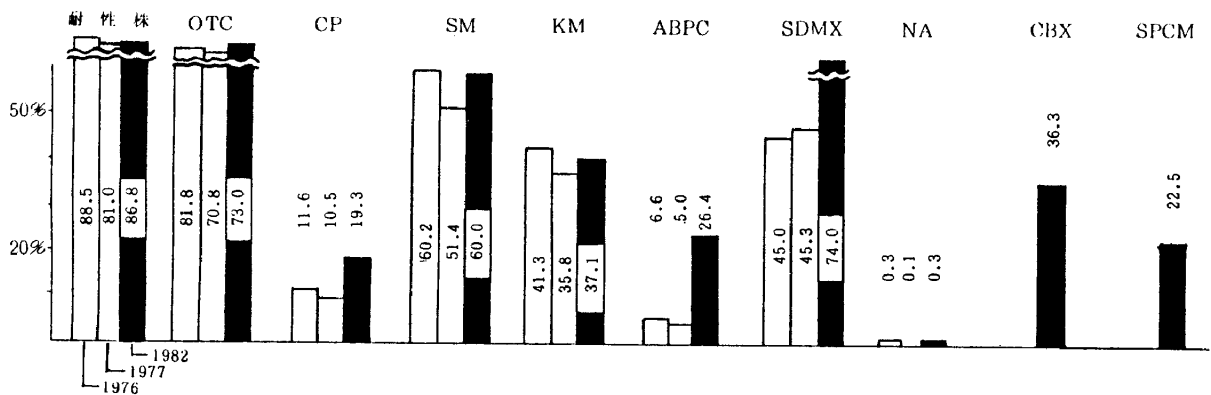
(Takahashi et al, 1984)

生検査所および家畜保健衛生所において病豚から分離された豚丹毒菌300株についてその薬剤感受性を検討している。表4は供試300株中慢性症例由来豚丹毒菌258株に対する9種類の化学療法剤の最小発育阻止濃度(MIC)を示している。すなわち、オキシテトラサイクリン(OTC)、エリスロマイシン(EM)およびオレアンドマイシン(OM)のマクロライド系抗生物質ならびにジヒドロストレプトマイシン(DSM)に対する耐性株が出現していたことがはじめて明らかにされている。特にOTC耐性株は全供試株の42.6%に見られた。また、これらのOTC耐性株中66株(60.0%)はOTC単剤耐性株であったが、残りの40.0%はEM, OM, 及びDSM耐性のいずれかを伴う多剤同時耐性株であり、28株(25.5%)がOTC・DSM耐性、12株(10.9%)がOTC・EM・OM・DSM耐性株であったとしている。一方、ペニシリン系抗生物質であるペニシリンGおよび

アンピシリン(ABPC)ならびにクロラムフェニコールに対する耐性株は見い出されなかった。これらのことは抗生物質の使用量が総純末量として210~240トン台であった1969~1971年から810~1,130トン台となった1980~1983年の約10年間に、豚丹毒菌においても一部の薬剤に対する耐性化が急速に進んだことを示している。また、その耐性化も畜産分野で用量が多いOTCおよびマクロライド系抗生物質を中心に進んでいることを明らかにしている。

一方、家畜糞便由来大腸菌の薬剤感受性成績については多数の報告があるが、図1は1976年および1977年に農林水産省畜産局衛生課が全国の家畜保健衛生所との協力のもとに実施した動物用抗菌製剤耐性菌調査事業および1982年動物医薬品検査所が実施した調査成績の一部である。すなわち、豚糞便由来大腸菌の81~88%が何らかの薬剤に耐性を示し、なかでもOTC、ストレプトマイシン(SM)およびサルファ剤に対

図1 豚糞便由来大腸菌の薬剤別耐性株の分離頻度



OTC: オキシテトラサイクリン, CP: クロラムフェニコール, SM: ストレプトマイシン, KM: カナマイシン
 ABPC: アンピシリン, SDMX: スルファジメトキシシン, NA: ナルジックス酸, CBX: カルバドックス
 SPCM: スペクチノマイシン

する耐性化率が高いことが示されている。また、調査年次別に見ると、ABPC耐性株が1976および1977年では約5%であったものが、1982年には25%へと上昇していることが特長的である。これをABPC使用量の変化の面から見ると、1976および1977年度はその使用量が純末換算量として約1トンであったものが、1982年度では約13トンに急増しており、薬剤の使用と耐性菌出現の頻度とが強い関連を示すことを明らかにしている。さらに、この関連をカルバドック(CBX)耐性株の面より検討するとさらに興味深い。すなわち、合成抗菌剤の1つであるCBXは、豚赤痢の予防・治療にのみ使用され、豚以外の他の家畜での使用はなされていない。一方、豚糞便由来大腸菌のCBX耐性株は、著者ら³により1980年に初めて分離されたが、1982年のそれは供試株の約35%を占めていた。一方、これらCBX耐性大腸菌は、牛由来株および鶏由来からは全く検出されていない。これらのことは薬剤使用と耐性株出現が極めて強い関連のあることを示している。以上示したごとく、抗菌剤の使用が各種微生物の耐性化を招き、それを拡大的に選択していることは明確である。

つぎに、この結果が公衆衛生上および家畜衛生上何を惹起する可能性があるかについて述べたい。一つには各種薬剤耐性株の出現が各種細菌感染症における化学療法を困難にする可能性が指摘出来る。近年、既知の抗菌剤の側鎖を修飾して新たな耐性菌対策用の抗菌剤が開発され、アミノグリコシド系抗生物質およびセファロスポリン系抗生物質等を中心に多くの効果を上げている。しかしながら、これら側鎖修飾抗菌剤についても新たな耐性株が出現していること、さらに全く新規の抗菌性を有する母核の発見・開発が極めて困難になって来ていることを考え併せれば、豚丹毒菌などの病原性の強い微生物の薬剤耐性化は特に留意する必要がある。

つぎには多くの細菌種で検出されているプラスミドに関連する問題であろう。プラスミドとは細菌個有の染色体以外の細胞質内に存在することが出来る遺伝子で、その本体はDNAそのものである。プラスミドの存在が微生物学の分野で大きな意味を持つに至った発端は、細菌の

薬剤耐性化の機序の中で決定的な役割を担っていたことが明らかにされたことによる。すなわち、細菌という宿主細胞内で自律的に複製が可能なプラスミドは、その遺伝情報として各種抗菌剤に対する不活化酸素の産生等各種の耐性機序発現に関するものを保有しており、これを保持する宿主菌をしてその形質を発現させ、その結果宿主菌を耐性化させることが出来る。さらに、多くのプラスミドは自己伝達能を有しており、同菌種間ばかりでなく、他の菌種へ性繊毛を介して伝達されることにより、新たな宿主菌を耐性化することとなる。これら各種細菌に薬剤耐性形質を水平伝播させる薬剤耐性プラスミドは、豚由来耐性大腸菌の約50%から検出されており、そのうちの25~30%は4~6剤耐性を同時に宿主菌に付与するいわゆる多剤耐性プラスミドであった(動薬検ニュース, No.65, 1983)。

一方、近年、細胞への浸入能、各種毒素の産生など細菌の病原性に関与すると考えられる形質を宿主菌に付与するプラスミドの存在およびその機能が急速に解明されつつある。例えば、*Shigella. dysenteriae*が保有する140Mdのプラスミドは本菌の細胞浸入性に関与するし、*S. sonnei*が有する120MdプラスミドはO抗原form Iの発現に関与する。特にA群、B群およびD群赤痢菌から検出される大型のプラスミドは、大腸菌を宿主株とした場合でもこれらの形質を発現地得る。

また、*Salmonella. dublin*の50Mdプラスミド⁴、*Salmonella. enteritidis*の36Mdプラスミド⁵は当該菌のマウスに対する致死活性を増強する。これらの病原性発現に関与するプラスミドの存在は、上述の腸内細菌以外にも炭疽菌をはじめ多くの菌種で報告されている。これらのことは、プラスミド上には薬剤耐性発現の遺伝情報のみならず、多種多様の遺伝情報がコードされることを示している。また、これら各種の形質発現の遺伝情報を1つのプラスミド上に同時に複数コードさせることも可能である。特に特殊な構造を有する薬剤耐性遺伝子をプラスミド上に挿入させ、その形質を発現させることは実験的に比較的容易に出来ることから、野外においても薬剤耐性を伴った病原性プラスミ

ドの出現は十分に考えられる。事実、著者ら⁶も早発性大腸菌症で死亡した子豚から分離したTC・カナマイシン（KM）耐性，易熱性腸管毒素（LT）産生大腸菌から，これら形質の発現をすべて担っている約120Mdのプラスミドを検出した。このプラスミドは自己伝達能を有しなかったが，同一株内から同時に検出された他のプラスミドの働きにより，他の大腸菌，さらに*Citrobacter freundii*株へ伝達させることが可能であり，これら新たな宿主菌においてもTC・KM耐性，LT産生を発現した。また，この2つのプラスミドからLT産生であり，自己伝達能をもつ新たなrecombinantプラスミドを作成することも可能であった。

このように，プラスミドの問題はその重要認識の発端となった薬剤耐性遺伝子をコードしている，いわゆるRプラスミドに焦点が当てられ，薬剤耐性菌の増加という観点で論議されることが多かったが，プラスミド上にコードされる遺伝情報の多様性，プラスミドとしての許容性が次第に明らかにされる中で，公衆衛生や家畜衛生上の観点からみると，薬剤耐性と病原性というきわめて重大な形質の組み合わせの問題として新たに認識する必要性が生じている。

豚や鶏を中心に集約的な多頭羽飼育経営を可能にした要因として抗生物質の果して来た役割は大きいし，今後も一定の役割を演じるであろう。しかし，これら抗生物質が，腸管細菌を中心に各種微生物に与えた影響も大きいことを各種の試験成績が裏付けている。したがって，抗生物質等抗菌剤の使用に当っては，不用意な使用は極力避けることは当然であるが，微生物環境に現れる量的・質的な変化を農場別に定期的に把握し，その結果により使用する抗生物質を選択して用いるなど，きめの細かい配慮が必要である。

文 献

- 1) 畦地速見ら (1971) : 日獣会誌, 24, 92-97.
- 2) Takahashi, M. *et al.* (1984) : *Antimicrob. agents chemother.* 25, 385-386.
- 3) Ohmae, K. *et al.* (1981) : *Antimicrob.*

Agents Chemother. 19, 86-90.

- 4) Terakado, M. *et al.* (1983) : *Infect. Immun.* 41, 443-444.
- 5) Nakamura, M. *et al.* (1985) : *Infect. Immun.* 47, 831-833.
- 6) Ohmae, K. *et al.* (1985) : *Jpn. J. Vet. Sci.* 47, 125-127.

アフリカ豚コレラの診断

成田 實

(農林水産省家畜衛生試験場)

アフリカ豚コレラ (ASF) は甚急性，高度に致死性的，伝染性の強い疾病で，症状や病変が豚コレラに酷似し，全身の出血変化を特徴とするウイルス病である。近年，本病はヨーロッパをはじめカリブ海諸国および南米に発生し，1985年3月ベルギーで，1986年3月オランダでその発生が報告されて，ますます流行は拡大する傾向にある。

本病がきわめて危険な伝染病とみなされている理由は，致死率が高い疾病と言うだけでなく，いったん常在化すると防疫がきわめて困難であることと，有効な予防法がないことである。

1. ASFウイルス

ASFウイルスはIridovirus科の一員と分類されている。ASFウイルスは，直径175~215nmの正20面体構造をもつDNAウイルスである。電顕像では，直径72~89nmの電子密度の高い中央部が，六角形の厚い殻で囲まれている (写真-1)。ウイルス粒子あるいは抗原物質は核内に見い出されない。³⁾

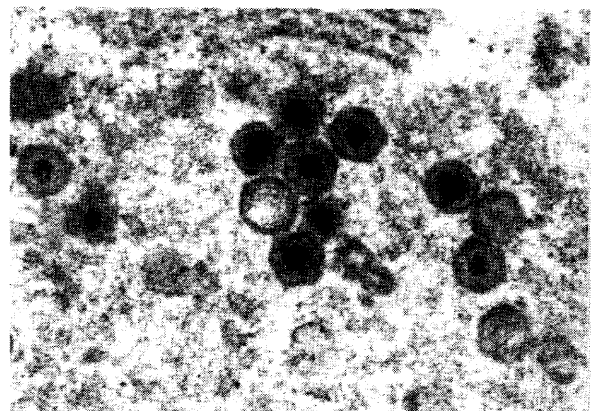


写真1 ASFウイルス粒子